



Europäisches Patentamt

(19)

European Patent Office

Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

O 152 038

A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 85101097.5

(51) Int. Cl.⁴: A 61 K 9/32

(22) Anmeldetag: 02.02.85

(30) Priorität: 15.02.84 DE 3405378

(71) Anmelder: Röhm GmbH
Kirschenallee Postfach 4242
D-6100 Darmstadt 1(DE)

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.08.85 Patentblatt 85/34

(72) Erfinder: Lehmann, Klaus, Dr.
Schillerstrasse
D-6101 Rossdorf 1(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(72) Erfinder: Dreher, Dieter
Hermannstädter Weg 34
D-6100 Darmstadt(DE)

(72) Erfinder: Götz, Harry
Gernsheimerstrasse 97
D-6146 Alsbach-Hähnlein(DE)

(54) Arzneimittelüberzug.

(57) Überzogene Arzneiformen, die magensaftresistent sind und ihren Wirkstoff bei einem vorausbestimmten pH-Wert im Bereich zwischen pH 5 und 8 schnell freisetzen, werden erfindungsgemäß dadurch erhalten, daß man Arzneiformen mit einer wäßrigen Überzugsmitteldispersion, enthaltend dispergierte Latexteilchen eines zwischen pH 5 und 8 wasserlöslichen, carboxylgruppenhaltigen Polymeren und eines nicht wasserlöslichen filmbildenden Polymeren im Gewichtsverhältnis 60 : 40 bis 5: 95, überzieht.

EP 0 152 038 A2

Croydon Printing Company Ltd

BEST AVAILABLE COPY

Arzneimittelüberzug

Die Erfindung bezieht sich auf Überzugsmittel für Arzneimittel
in Form einer wässrigen Dispersion und auf die damit überzogenen
5 Arzneimittel.

Stand der Technik

Überzugsmittel für Arzneitabletten, enthaltend einen wasser-
10 unlöslichen, filmbildenden Kunststoff in Form einer wässrigen
Dispersion und eine wasser- oder alkalilösliche Substanz, sind
aus der DE-C 16 17 351 bekannt. Für magensaftresistente Über-
züge wird eine alkalilösliche Substanz mitverwendet, die im
alkalischen Milieu aus dem Tablettenüberzug herausgelöst wird
15 und Poren hinterläßt, durch die danach der Wirkstoff ausdif-
fundieren kann. Als alkalilösliche Substanz werden z.B. Fett-
säuren vorgeschlagen. Die Wirkstofffreisetzung beginnt, wenn
die Tablette in ein wässriges Milieu von einem pH-Wert eintritt,
bei dem sich die alkalilösliche Substanz auflöst.

20 Aus der gleichen Druckschrift ist es auch bekannt, in den
Überzug makromolekulare, wasserlösliche Substanzen einzubringen,
wie Polyäthylenglykole, die unabhängig vom pH-Wert des Milieus
löslich sind. Der Einsatz von alkalilöslichen makromolekularen
25 Substanzen war noch nicht bekannt, jedoch war zu erwarten,

daß sie ebenso wie niedermolekulare alkalilösliche Substanzen die Diffusionsdurchlässigkeit des Überzugs bei einem pH-Wert herbeiführen, bei dem sie löslich sind.

- 5 Die Kombination eines dispergierten Acrylesterpolymerisats mit nicht wasserlöslichen Celluloseäthern ist aus der EP-A 52 075 bekannt. Sie ergibt Arzneimittelüberzüge, die eine verzögerte Wirkstofffreisetzung bewirken.
- 10 Gemäß DE-A 31 27 237 wird eine wässrige Dispersion eines magensaftresistenten Überzugsmittels mit Polyäthylenglykol und Polyvinylpyrrolidon kombiniert und ergibt Arzneimittelüberzüge, die im Darmsaft schnell zerfallen.
- 15 Thiele und Pflegel haben in "Pharmazie" 1981, S. 858 - 859 und 1983, S. 43 - 45 über Tablettenüberzüge aus wässrigen Dispersionen, enthaltend 98 bis 99 Gew.-% eines schwach carboxylgruppenhaltigen hydrophoben Acryl-/Methacrylesterpolymerisats und 1 bis 2 Gew.-%, jeweils auf den Gesamt-
20 polymerisatgehalt bezogen, eines hydrophilen Mischpolymerisats aus Acryl-/Methacrylsäure und Acryl-/Methacrylsäurealkylestern, berichtet. Der Zusatz des letztgenannten Polymermaterials bewirkt zwar eine Steigerung der Diffusionsdurchlässigkeit, aber keine schnelle Wirkstoff-
25 freigabe im alkalischen Bereich. Bei Zusätzen von mehr als 2 Gew.-% des hydrophilen Polymerisats erwies sich der Überzug als instabil. Eine Abhängigkeit der Durchlässigkeit vom pH-Wert wurde nicht festgestellt. Vielmehr erfolgt die Wirkstofffreigabe allein durch Diffusion durch die poren-
30 freie Membran, weitgehend unabhängig vom pH-Wert.

- 3 -

- Aus der DE-C 21 35 073 sind Arzneimittelüberzugsdispersionen von Polymeren, die 10 bis 55 Gew.-% carboxylgruppenhaltige Monomerbausteine enthalten, bekannt. Sie ergeben Überzüge auf Arzneiformen, die sich bereits im schwach alkalischen
5 Milieu der oberen Darmabschnitte bei hohem Carboxylgruppen-gehalt schnell, bei niedrigem Carboxylgruppengehalt lang-samer auflösen.

Aufgabe und Lösung

10

Die Palette von wäfigr dispergierten Arzneimittelüberzügen war durch solche Mittel zu ergänzen, die bei mäßig erhöhter Temperatur filmbildend sind und die Überzüge ergeben, die magensaftresistent sind und erst im stärker alkalischen
15 Darmsaft, dort aber schnell, den Wirkstoff freisetzen.

- In organisch gelöster Form stehen Überzugsmittel bereit, die bei jedem gewünschten pH-Wert im physiologischen Bereich eine schnelle oder langsame Wirkstoffabgabe bewirken. Die
20 Freigabecharakteristik lässt sich durch den Gehalt an Carboxylgruppen des ~~dispergierten~~ Polymerisats in weiten Bereichen steuern. Dieses Prinzip ließ sich nicht auf wäfigr Überzugsmitteldispersionen übertragen. Man erreicht eine schnelle Wirkstofffreisetzung bei pH 5,5 mit einer
25 Dispersion eines Mischpolymerisats aus gleichen Teilen Äthylacrylat und Methacrylsäure. Setzt man jedoch den Säuregehalt auf 30 Gew.-% herab, so wird der Wirkstoff beim gleichen pH-Wert, aber wesentlich langsamer freigesetzt. Eine Verschiebung der raschen Freisetzung in einen höheren
30 pH-Bereich ließ sich auch nicht durch eine härtere Poly-

merisateinstellung, etwa durch einen teilweisen Ersatz der Acrylesterkomponente durch Methacrylester, erreichen. Durch diese Maßnahme geht lediglich die Fähigkeit zur Filmbildung verloren.

5

Es wurde nun überraschend gefunden, daß sich der Freigabebereich magensaftresistenter Überzüge zu höheren pH-Werten verschieben läßt, wenn man zum Überziehen von Arzneiformen eine wässrige Überzugsmitteldispersion einsetzt, die als

10 Überzugs- oder Bindemittel dispergierte Latexteilchen

A) eines zwischen pH 5 und 8 wasserlöslichen carboxylgruppenhaltigen Polymeren und

15 B) eines nicht wasserlöslichen filmbildenden Polymeren,

verwendet, wobei das Gewichtsverhältnis der Gesamt Mengen der Latexteilchen A und B zwischen 60 : 40 und 5 : 95 liegt.

20

Vorteile der neuen Überzüge

Die Freigabecharakteristik der erfindungsgemäß hergestellten Überzüge im Vergleich zu anderen Überzügen geht aus der

25 anhängenden Graphik anschaulich hervor. Sie zeigt die Freisetzung des Wirkstoffes Chininsulfat aus Tabletten, die mit verschiedenen Überzügen I bis VII überzogen und einem Milieu mit allmählich steigendem pH-Wert ausgesetzt worden sind. Damit wird die Passage durch den Darmtrakt simuliert.

30

- 5.-

In der nachfolgenden Übersicht werden für die Bestandteile der Mischpolymerisate folgende Abkürzungen benutzt (% bedeutet Gewichtsprozent)

- 5 EA = Äthylacrylat
MMA = Methylmethacrylat
MA = Methacrylsäure

Folgende Emulsionspolymerisate wurden untersucht und, soweit
10 nicht anders angegeben, als Dispersion bzw. Dispersions-
gemisch zur Filmbildung eingesetzt.

- I) 50 % EA, 50 % MA
II) 70 % EA, 30 % MA
15 III) 70 % EA, 30 % MA, Filmbildung aus organischer
Lösung
IV) 3 Teile (50 % EA, 50 % MA) + 7 Teile (50 % EA,
50 % MMA)
V) 3 Teile (50 % MMA, 50 % MA) + 7 Teile (50 % EA,
20 50 % MMA)
VI) 3 Teile (60 % MMA, 40 % MA) + 7 Teile (50 % EA,
50 % MMA)
VII) 3 Teile (70 % MMA, 30 % MA) + 7 Teile (50 % EA,
50 % MMA).
25
Erwünscht war ein möglichst steiler Anstieg der Freigabe-
kurve von einem möglichst nahe an der Null-Linie liegenden
zu einem möglichst hohen Wert. Die Forderung nach Magen-
saftresistenz kann als erfüllt angesehen werden, wenn die
30 Wirkstofffreigabe bei pH-Werten unter 4 innerhalb einer Stunde

unter 5 % der eingeschlossenen Wirkstoffmenge bleibt. Wie die Graphik zeigt, läßt sich dieses Verhalten bei allen im Darmtrakt auftretenden pH-Werten über 5,5 durch die erfundungsgemäßen Überzugsmittel erreichen.

5

Der Freigabe-pH-Wert läßt sich durch Variation der carboxylgruppenhaltigen Komponente des Überzugsmittels gezielt einstellen, während die filmbildende Komponente in allen Versuchen nach Art und Menge unverändert blieb. Es hat sich 10 gezeigt, daß die Filmbildung durch die von IV nach VII zunehmend härter werdende A-Komponente nicht beeinträchtigt wird. Daher kann die B-Komponente ganz nach den Erfordernissen des Filmbildungsvorganges gewählt werden.

15

Es ist auffällig, daß das Freigabeverhalten der erfundungsgemäßen Überzüge erheblich von den Befunden abweicht, die Thiele und Pflegel an Membranen aus 98 - 99 % hydrophoben und 1 bis 2 % hydrophilen, carboxylgruppenhaltigen Polymerisaten, die aus Dispersionen erzeugt worden waren, erhalten haben. Während diese Membranen porenfrei blieben, weisen elektronenmikroskopische Untersuchungen an den erfundungsgemäßen Überzügen darauf hin, daß die carboxylgruppenhaltige Polymerkomponente A ab einem bestimmten pH-Wert unter Bildung von Poren aus dem Überzug herausgelöst wird. Dadurch 20 steigt die Freigabegeschwindigkeit sprunghaft an. Dieses Verhalten war um so weniger zu erwarten, als Thiele und Pflegel keine pH-Abhängigkeit der Freigabecharakteristik 25 fanden.

30

Anwendung

Die neuen Überzugsmittel eignen sich für die Herstellung von

Arzneiformen, die den Magen unverändert passieren und ihren Wirkstoff schnell in einem eng begrenzten, durch seinen pH-Wert gekennzeichneten Darmabschnitt freisetzen sollen, unter Verwendung einer wässrigen Überzugsmitteldispersion.

5 Das carboxylgruppenhaltige Polymere

liegt in Form von in einer Wasserphase dispergierten Latexteilchen vor. Die Herstellung derartiger Latizes ist in der DE-C 21 35 073 und der DE-A 31 34 222 beschrieben. Es ist jedoch nicht erforderlich, daß die Dispersion dieses Polymeren selbst filmbildend ist. Daher können hartmachende Comonomere, wie niedere Methacrylsäureester, einen höheren Anteil des Polymerisats bilden, als wenn die Dispersion allein als Überzugsmittel verwendet würde.

15 Das carboxylgruppenhaltige Polymere muß wenigstens in einem Teil des pH-Bereichs zwischen 5 und 8 wasserlöslich sein, kann aber im unteren Teil dieses Bereichs noch wasserunlöslich sein. Damit es in Wasser dispergierbar ist, muß es wenigstens unter pH 5 wasserunlöslich sein. Oberhalb pH 8 ist es in der Regel wasserlöslich, jedoch hat diese Eigenschaft keine Bedeutung für die Erfindung. Die wässrige Dispersion der Latexteilchen A und B hat auf jeden Fall einen pH-Wert, bei dem das carboxylgruppenhaltige Polymere ungelöst ist.

25 In der Regel wird das Polymere durch radikalische Emulsionspolymerisation von Vinylmonomeren in wässriger Phase hergestellt. Ein Teil der Vinylmonomeren, vorzugsweise 10 bis 70, insbesondere 25 bis 55 Gew.-%, enthält wenigstens eine Carboxylgruppe. Bevorzugte Vinylmonomere dieser Art sind
30 Acryl- und Methacrylsäure, jedoch sind auch Malein-, Fumar-, Croton- oder Itakonsäure einsetzbar. Der verbleibende Teil der Vinylmonomeren ist frei von Carboxylgruppen und kann aus Estern der genannten Carbonsäuren, insbesondere den Alkyl-

- 8 -

estern mit 1 bis 8 C-Atomen im Alkylrest, Acryl- oder
Methacrylnitril, Styrol, α -Methylstyrol, Vinyltoluol,
Vinylchlorid oder Vinylestern von Fettsäuren, wie Vinyl-
acetat, bestehen. Hydrophilierende neutrale Comonomere, wie
5 Acrylamid, Methacrylamid, Vinylpyrrolidon oder Hydroxyalkyl-
ester der Acryl- oder Methacrylsäure können in begrenzten
Mengen am Aufbau der Emulsionspolymerisate beteiligt sein.
Sie führen zu einer gewissen Diffusionsdurchlässigkeit des
Überzugs schon bei niedrigen pH-Werten, was nur in Sonder-
fällen erwünscht ist.

Der Anteil der carboxylgruppenhaltigen Monomeren wird
jeweils so bemessen, daß das Polymerisat im Bereich zwischen
pH 5 und 8 wasserlöslich ist und der Wirkstoff beim ge-
wünschten pH-Wert freigesetzt wird. Wird das Polymere A
15 allein untersucht, so erweist sich seine Lösungsgeschwindig-
keit vom Carboxylgruppengehalt abhängig. Hydrophile Comono-
mere wirken sich steigernd, hydrophobe Comonomere verzögernd
auf die Lösungsgeschwindigkeit aus. Als wasserlöslich werden
20 im Sinne der Erfindung solche Polymeren angesehen, die sich
in Form von 10 - 20 μm dicken Filmen in künstlichem Darmsaft
von pH 7,5 unter mäßigem Rühren innerhalb von höchstens
60 min auflösen. Verzögerte Wasserlöslichkeit wirkt sich in
den erfindungsgemäßen Überzügen durch eine Verschiebung des
25 Freigabepunktes zu höheren pH-Werten aus.

Die Lösungsgeschwindigkeit hängt auch vom Molekulargewicht
ab. Der Gewichtsmittelwert des Molekulargewichts liegt im
allgemeinen nicht über 500.000 und vorzugsweise im Bereich
30 von 50.000 bis 300.000.

Das filmbildende Polymere

liegt gleichfalls in Form von wäfigr dispergierten Latex-
teilchen vor und wird ebenfalls bevorzugt durch radikalische

- 9 -

Emulsionspolymerisation geeigneter Vinylmonomerer erzeugt. Filmbildende wässrige Polymerdispersionen sind in großer Zahl im Handel und ihre Herstellung ist aus zahlreichen Druckschriften allgemein bekannt.

- 5 Als filmbildend werden die Emulsionspolymerivate bezeichnet, wenn sie unter den üblichen Anwendungsbedingungen von wässrigen Arzneimittelüberzugsdispersionen einen zusammenhängenden, an dem überzogenen Kern fest haftenden Film ergeben. In der Regel tritt eine solche Filmbildung schon 10 bei Raumtemperatur ein, jedoch kann auch eine höhere Trocknungstemperatur angewandt werden. Das filmbildende Polymere wird in der Regel so ausgewählt, daß es in Form des wässrigen Latex eine Mindestfilmbildungstemperatur nach DIN 53787 nicht über 60°C, vorzugsweise nicht über 40°C hat.
- 15 Diese Bedingung ist im allgemeinen erfüllt, wenn die dynamische Einfriertemperatur ($T_{\lambda\max}$ -Wert nach DIN 53445) nicht über 80°C, vorzugsweise nicht über 60°C liegt.

- Die Emulsionspolymerivate können aus den gleichen Vinyl-20 monomeren aufgebaut sein wie die carboxylgruppenhaltigen Polymeren, jedoch liegt der Anteil an carboxylgruppenhaltigen Comonomeren wesentlich niedriger oder fehlt völlig. Auch hydrophile Comonomere sind nur in so begrenzter Menge einpolymerisiert, daß das Polymere im physiologischen 25 pH-Bereich des Magen-Darm-Traktes von 1 bis 8 nicht wasserlöslich ist. Wasserlöslichkeit erst oberhalb pH 8 würde die Brauchbarkeit des Polymeren nicht ausschließen.

- 30 Die Filmbildungsfähigkeit setzt einen ausreichenden Anteil von "weichen" Comonomeren am Aufbau des Polymerisats voraus.

Hierzu gehören in erster Linie die Alkylester der Acrylsäure. Sie bilden in der Regel einen Anteil im Bereich von 40 bis 80 Gew.-% des Polymerisats, jedoch soll ihr Anteil nicht so hoch sein, daß die dynamische Einfriertemperatur 5 unter 0°C liegt, weil andernfalls daraus hergestellte Überzüge zu weich oder sogar klebrig würden. Handelsübliche Arzneimittelüberzugsdispersionen für die Herstellung unlöslicher Überzüge auf Diffusionstabletten erfüllen diese Forderungen und sind für die Zwecke der Erfindung besonders 10 geeignet.

Das Überzugsmittel

wird zweckmäßig durch Mischen der Latizes vom Typ A und B hergestellt, wobei das Mischungsverhältnis der Gewichtsanteile der beiden Polymertypen zwischen 60 : 40 und 5 : 95, 15 vorzugsweise zwischen 50 : 50 und 30 : 70 liegt. Es versteht sich von selbst, daß die zu mischenden Dispersionen miteinander verträglich sein müssen. Beispielsweise dürfen sie keine entgegengesetzt geladenen Emulgiermittel enthalten, wenn es dadurch zur Koagulation käme. 20

Das Mischungsverhältnis beeinflußt die Mindestfilmbildungstemperatur des Überzugsmittels. Sie liegt zwischen den Mindestfilmbildungstemperaturen der Ausgangslatizes der 25 Polymeren A und B. Wenn sie unerwünscht hoch liegt, kann sie durch einen Zusatz von Filmbildungshilfsmitteln, die entweder als Weichmacher im Film verbleiben oder als flüchtiges Lösungsmittel bei der Trocknung entweichen, erniedrigt werden. Beispiele solcher Filmbildungshilfsmittel sind 30 Äthylen- oder Propylenglykol, Glycerin, Citronensäureester und Polyäthylenglykole.

- 11 -

Mit zunehmendem Anteil des Polymeren A im Verhältnis zum Polymeren B steigt oberhalb des pH-Wertes, bei dem überhaupt eine Wirkstoffdurchlässigkeit auftritt, die Freisetzungsgeschwindigkeit für den in der überzogenen Arzneiform

- 5 eingeschlossenen Wirkstoff. Während bei niedrigen Gehalten des Polymeren A die Überzugsmembran zwar durchlässig wird, aber erhalten bleibt, zerfällt sie bei höheren Gehalten an Polymeren A bald nach Erreichen des pH-Wertes, bei dem sie durchlässig wird, vor allem wenn der überzogene Kern durch
10 Quellung eine Sprengwirkung entfaltet.

- Die Polymeren A und B bilden in der Regel einen Anteil von 10 bis 40 Gew.-% des wässrigen Überzugsmittels. Der Rest entfällt auf Wasser, darin gelöste Emulgiermittel und
15 eventuelle Zusätze.

- Neben den Polymeren A und B kann das Überzugsmittel übliche gelöste oder suspendierte Hilfsmittel und Zusätze enthalten. Außer den schon erwähnten Filmbildungshilfsmitteln kommen
20 als Zusätze z.B. Konservierungsmittel, Verdickungsmittel, Glanzmittel, Farbstoffe und Pigmente in Betracht.

- Die Viskosität des flüssigen Überzugsmittels liegt zweckmäßigerweise im Bereich von 10 bis 100 cP. Sein pH-Wert
25 liegt unter 6, in der Regel zwischen 2 und 5.

Die überzogene Arzneiform

- Erfindungsgemäß können alle Arzneiformen überzogen werden,
30 die magensaftresistent sein müssen und den eingeschlossenen Wirkstoff im Darmtrakt bei einem vorbestimmten pH-Wert

verhältnismäßig schnell freisetzen sollen. Im Regelfall werden wenigstens 80 % des Wirkstoffes innerhalb 60 min freigesetzt.

- 5 Es können Tabletten, Drageekerne, Pillen, Granulate, Kristalle, Pulver gegebenfalls sogar Gelatinekapseln überzogen werden. Man kann auch Granulate oder Pellets unter Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel nach einem üblichen Granulierverfahren herstellen. Die Granulate können ihrerseits
- 10 überzogen oder zu Tabletten verpreßt werden.

- Die Überzugsverfahren entsprechen denjenigen, die bei herkömmlichen Arzneimittelüberzugsmitteldispersionen angewendet werden können. Bevorzugt sind Kesseldragierverfahren, bei denen das Überzugsmittel portionsweise oder kontinuierlich auf die rotierenden Arzneiformen aufgegossen oder aufgesprüht wird. Dabei wird in der Regel Warmluft zum Trocknen aufgeblasen. Vorteilhaft ist weiterhin das Wirbelschichtverfahren, das vorzugsweise bei einer Lufttemperatur von 40 bis 60°C durchgeführt wird.

- Die pH-abhängige Freigabecharakteristik tritt bei Schichtdicken von 10 bis 30 µm besonders deutlich in Erscheinung. Bei der Beschichtung von Granulaten, Partikeln und Kristallen entspricht dies einem Lackauftrag von 10 bis 20 Gew.-%, bei Tabletten, Dragees oder Kapseln einem Lackauftrag von 3 bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gewicht des überzogenen Kerns. Unterhalb dieses Bereiches ist mit einer zunehmend zeitabhängigen statt pH-abhängigen Freigabe, oberhalb dieses Bereichs mit zunehmend verzögerter Freigabe beim pH-Wert des Auflösungsbereichs zu rechnen.

Beispiel 1

- 141 g einer 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus gleichen Teilen Methacrylsäure und Äthylacrylat (42 g Trockensubstanz) wurden mit 328 g einer ebenfalls 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (98 g Trockensubstanz) vermischt und anschließend noch eine Suspension von 70 g Talkum in 514 g Wasser zugefügt. Die Mischung hat pH 5,7.
- 3 kg Chininsulfat-Tabletten (Einzelgewicht 206,5 mg, Durchmesser 8 mm, Höhe 3,7 mm) wurden in einem Dragierkessel von 35 cm Durchmesser bei 40 UpM durch Einblasen von Warmluft von 65 - 70°C auf etwa 32°C vorgewärmt und anschließend kontinuierlich unter weiterem Einblasen von Trockenluft mit der wäßrigen Polymeremulsion besprüht. Es wurde hierzu eine Luftdrucksprühpistole mit einem Düsendurchmesser von 1,0 mm und einem Sprühdruck von 0,8 bar verwendet. Die Polymeremulsion wurde der Sprühpistole über eine Schlauchpumpe zugeführt und damit die Sprühgeschwindigkeit auf ca. 9 g pro min eingestellt. Die Gesamtsprühzeit betrug 2 Std. Anschließend wurden die überzogenen Tabletten noch 2 Std. bei 40°C im Umlufttrockenschrank nachgetrocknet.
- Bei der Prüfung im USP-Zerfallstester waren die Tabletten zunächst 60 min magensaftresistent, auch nach weiteren 30 min in einer Pufferlösung von 5,5 trat weder Zerfall noch Wirkstoffabgabe ein. In Pufferlösung pH 6,0 erfolgte dann schnelle Wirkstoffabgabe (siehe Kurve IV) und alle Tabletten zerfielen innerhalb von 12 - 16 min.

Beispiel 2

141 g einer 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus gleichen Teilen Methacrylsäure und Methylmethacrylat (42 g

5 Trockensubstanz) wurden mit 328 g einer ebenfalls 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (98 g Trockensubstanz) vermischt und anschließend noch eine Suspension von 70 g Talkum in 514 g Wasser zugefügt. Der pH-Wert betrug 6,0.

10

3 kg Chininsulfat-Tabletten wurden wie in Beispiel 1 überzogen.

Bei der Prüfung der überzogenen Tabletten im USP-Zerfalls-

15 tester waren diese Tabletten ebenfalls 60 min magensaftresistent, auch nach weiteren 30 min in einer Prüflösung von pH 5,5 und auch weiteren 30 min in einer Prüflösung pH 6,0 traten noch kein Zerfall und keine Wirkstoffabgabe ein. Erst als anschließend eine Pufferlösung von pH 6,5 eingebracht

20 wurde, zerfielen die Tabletten innerhalb von 2 - 11 min unter schneller Wirkstoffabgabe (siehe Kurve V)

Beispiel 3

25 141 g einer 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat im Verhältnis 1 : 2 (42 g Trockensubstanz) wurden mit 328 g einer ebenfalls 30 %igen Dispersion eines Copolymerisats aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (98 g Trocken-

30 substanz) vermischt und anschließend noch eine Suspension

von 70 g Talkum in 514 g Wasser zugefügt. Der pH-Wert lag bei 6,6.

- 3 kg Chininsulfat-Tabletten wurden wie in Beispiel 1 überzogen.
5 Die überzogenen Tabletten waren im USP-Zerfallstester 60 min magensaftresistent und zeigten auch bei den pH-Werten 5,5, 6,0, 6,5 und 7,0 weder Zerfall noch nennenswerte Wirkstoffabgabe, wenn sie jeweils 30 min in diesen Prüflösungen bewegt wurden. Erst bei pH 7,5 zerfielen die Tabletten
10 innerhalb von 11 - 16 min unter schneller Wirkstoffabgabe (Kurve VII).

Beispiel 4

- 15 Es wurden 1000 g eines 30 %igen Emulsionspolymerisats aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 vorgelegt (300 g Trockensubstanz) und mit einer Lösung von 10 g Polyoxyäthylensorbitanmonooleat (Tween 80[®]) in 20 g Wasser vermischt. Dazu wurden 1000 g eines 30 %igen
20 Emulsionspolymerisates aus gleichen Teilen Methacrylsäure und Äthylacrylat gegeben (300 g Trockensubstanz) und anschließend noch eine Aufschlämmung von 151 g Talkum in 582 g Wasser zugesetzt, wobei noch 1 g einer Silikonantischäumemulsion beigemischt werden. Die Mischung hatte pH 5,6.
25
1 kg Theophyllin-Granulat einer Korngröße von 0,3 - 0,8 mm wurde in einem Wirbelschichtgerät (Uhiglatt[®]) durch Einblasen von Warmluft aufgewirbelt, auf etwa 40°C vorgewärmt und unter Aufrechterhaltung eines Warmluftstromes von 40°C
30 mit Hilfe einer in das Wirbelbett hineinragenden Düse besprüht. Düsenöffnung 1,2 mm, Sprühdruck 1,8 bar. Die

Sprühgeschwindigkeit, die über eine Schlauchpumpe reguliert wurde, betrug 11 g/min, die Gesamtsprühzeit 131 min.

Der Gesamtlackauftrag entspricht einer Gewichtszunahme des Granulats von 20 %. Es wurden Proben auch nach 10 und 15 %

- 5 Lackauftrag entnommen. Schon nach 10 % Lackauftrag ist eine deutliche Verzögerung der Wirkstoffauflösung im Magensaft zu beobachten.

Das mit 15 % Lackgemisch überzogene Granulat ist im

- 10 USP-Paddle-Gerät 120 min magensaftresistent, d.h. die Wirkstoffabgabe liegt unter 5 %; anschließend tritt schon bei pH 5,5 schnelle Wirkstoffabgabe ein.

Das mit 20 % Lackgemisch überzogene Granulat ist ebenfalls

- 15 magensaftresistent, zeigt dann bei pH 5,5 zunächst nur eine langsame Wirkstoffabgabe, die bei pH 6,5 stark ansteigt.

Beispiel 5

- 20 1000 g eines 30 %igen Emulsionspolymerisates aus Äthylacrylat und Methylmethacrylat im Verhältnis 2 : 1 (300 g Trockensubstanz) wurden nach Zugabe von 10 g Polyoxyäthylen-sorbitanmonooleat in 20 g Wasser mit 100 g eines 30 %igen Emulsionspolymerisats aus gleichen Teilen Methacrylsäure und Äthylacrylat (30 g Trockensubstanz) vermischt und aus 685 g dieser Mischung eine Sprührezeptur mit einer Aufschlämmung von 150 g Talkum in 600 g Wasser angesetzt. Beim Zusammenrühren der Bestandteile wurde zur Unterdrückung von Schaumbildung noch 1 g Silikonantischaumemulsion zugesetzt. Die Suspension hatte pH 6,8.

0152038

- 17 -

Diese Sprührezeptur wurde wie in Beispiel 4 beschrieben auf 1 kg Theophyllin-Granulat aufgesprührt. Die Freigabekurven nach 5 - 15 % Lackauftrag zeigen ab 7,5 % Lackauftrag eine annähernd lineare Wirkstoffabgabe.

5

10

15

20

25

30

Arzneimittelüberzug

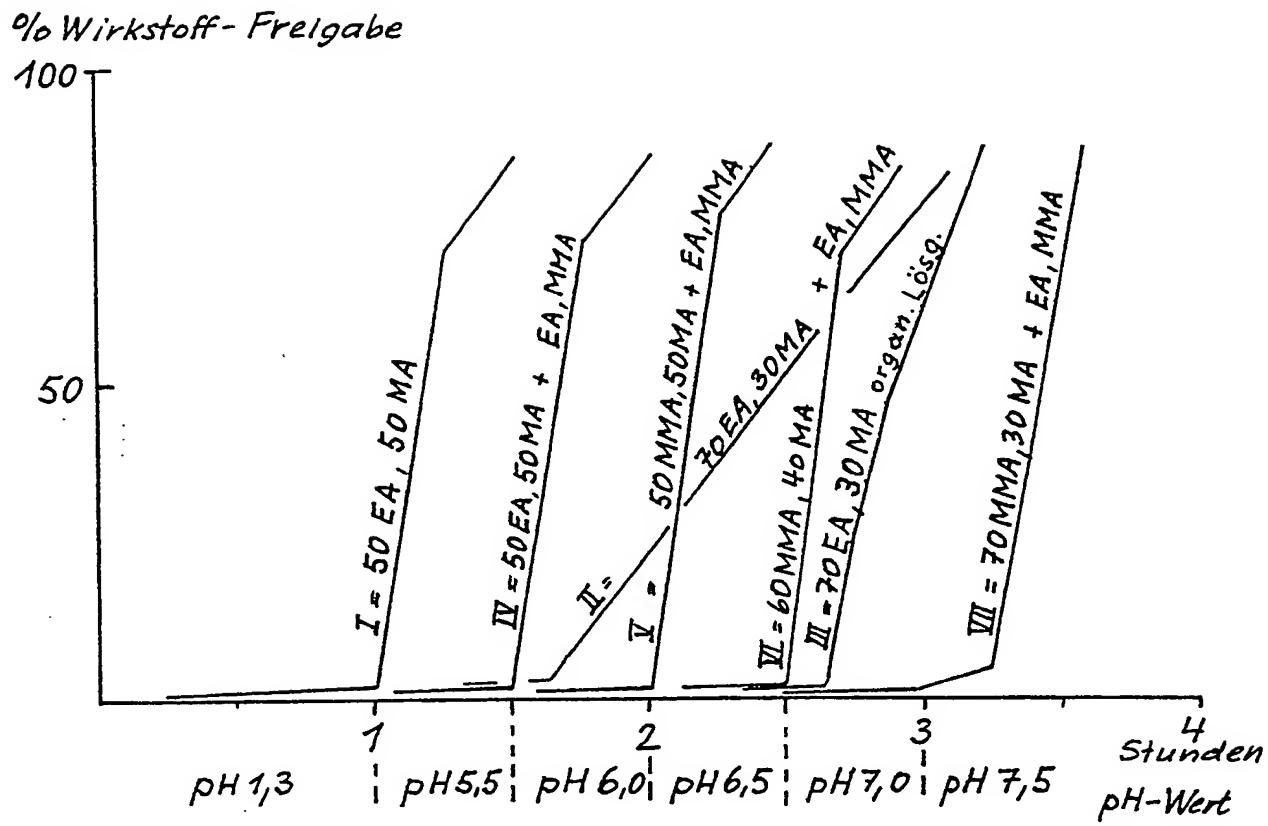
Patentansprüche

- 5 1. Wässrige Dispersion eines Überzugsmittels für Arzneiformen, enthaltend dispergierte Latexteilchen
 A) eines zwischen pH 5 und 8 wasserlöslichen, carboxylgruppenhaltigen Polymeren, und
10 B) eines nicht wasserlöslichen, filmbildenden Polymeren,
 dadurch gekennzeichnet,
15 daß das Gewichtsverhältnis der Gesamtmenge der Latexteilchen A und B zwischen 60 : 40 und 5 : 95 liegt.
 2. Wässrige Dispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymeren A und B Emulsionspolymerisate von Vinylmonomeren sind.
20 3. Wässrige Dispersion nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß das carboxylgruppenhaltige Polymere 10 bis 70 Gew.-% Einheiten der Acryl- und/oder Methacrylsäure enthält.
25 4. Wässrige Dispersion nach den Ansprüchen 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymeren A und B einpolymerisierte Einheiten von Alkylestern der Acryl- und/oder Methacrylsäure enthalten.
30 5. Wässrige Dispersion nach den Ansprüchen 1 bis 4,

gekennzeichnet durch eine dynamische Einfriertemperatur des filmbildenden Polymeren zwischen 10 und 60°C.

6. Wässrige Dispersion nach den Ansprüchen 1 bis 5,
5 gekennzeichnet durch einen Gehalt an den Polymeren A und B von 10 bis 40 Gew.-%
7. Verwendung einer wässrigen Dispersion nach den Ansprüchen 1 bis 6, zum Überziehen von Arzneiformen.
10
8. Verfahren zur Herstellung magensaftresistent überzogener Arzneiformen durch Überziehen mit einer wässrigen Arzneimittelüberzugsdispersion und Trocknen, dadurch
15 gekennzeichnet, daß eine wässrige Dispersion gemäß den Ansprüchen 1 bis 6 aufgebracht wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Trocknung der überzogenen Arzneiformen mit Luft
einer Temperatur unter 60°C durchgeführt wird.
20
10. Magensaftresistente Arzneiform, enthaltend einen Überzug, der als Überzugs- oder Bindemittel die Polymeren A und B gemäß Anspruch 1 im Gewichtsverhältnis zwischen 60 : 40 und 5 : 95 enthält.
25
11. Arzneiform nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch einen Überzug einer Dicke von 10 bis 30 µm oder einem Überzugsgewicht von 10 bis 20 Gew.-% bei kleineren Partikeln, bzw. von 3 bis 5 Gew.-% bei Tabletten,
30 Dragees oder Kapseln, bezogen auf das Gewicht des überzogenen Kerns.

0152038



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.